

**Genauigkeit der computergestützten Detektion
von pulmonalen Läsionen
in der Thoraxröntgenaufnahme**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Nikolaos Dellios

geboren am 21.05.1975 in Thessaloniki

Gutachter

1. Prof. Dr. Ulf Teichgräber, Jena
2. apl. Prof. Dr. Ansgar Malich, Nordhausen
3. apl. Prof. Dr. Joachim Böttcher, Gera

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.06.2018

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 1. Zusammenfassung..... | 7 |
| 2. Einleitung..... | 8 |
| 2.1. Die pulmonale Läsion..... | 8 |
| 2.2. Thoraxröntgenaufnahme..... | 10 |
| 2.3. Computer-Aided Detection Systeme in der Radiologie..... | 10 |
| 2.4. Computer-Aided Detection Systeme für die Detektion von pulmonalen Läsionen..... | 13 |
| 3. Ziele der Arbeit | 14 |
| 4. Patienten und Methodik | 15 |
| 1.1. Methodik..... | 16 |
| 1.1.1. Bildakquisition..... | 16 |
| 1.1.2. Computer-Aided Detection System..... | 17 |
| 1.1.2.1. Programmbeschreibung der Software SoftView™ | 17 |
| 1.1.2.2. Programmbeschreibung der Software OnGuard™..... | 18 |
| 1.1.3. Vorgehensweise..... | 19 |
| 1.1.4. Statistik | 22 |
| 2. Ergebnisse | 23 |
| 2.1. Effekt der Knochensuppression auf den Kontrast..... | 23 |
| 2.2. Läsionskontrast ist unabhängig von der Lageassoziation..... | 25 |
| 2.3. Computer-Aided Detection Spezifität und Sensitivität | 26 |
| 2.4. Computer-Aided Detection Spezifität für maligne Läsionen | 27 |
| 5. Diskussion..... | 30 |
| 6. Schlussfolgerung..... | 34 |
| Literatur- und Quellenverzeichnis..... | 35 |
| 7. Ehrenwörtliche Erklärung..... | 39 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| BSI | Bone-Suppressed Images; deutsch <i>knochensubtrahierte Bilder</i> |
| bzg. | Bezüglich |
| bzw. | Beziehungsweise |
| CAD | Computer-Aided Detection; deutsch <i>computerunterstützte Detektion</i> |
| CT | Computertomographie |
| DICOM | Digital Imaging and Communications in Medicine; deutsch <i>Digitale Bildverarbeitung und Kommunikation in der Medizin</i> |
| FN-Rate | Falsch Negative Rate |
| FP-Rate | Falsch Positive Rate |
| p.a. | posterior anterior |
| PACS | Picture Archiving and Communication System; deutsch <i>Bildablage- und Kommunikationssystem</i> |
| vs. | Versus |
| z.T. | Zum Teil |

1. Zusammenfassung

EINLEITUNG: Das Röntgenbild stellt eine ubiquitäre diagnostische Methode von thorakalen Läsionen dar. Die pulmonale Läsion ist ein häufiger radiographischer Befund. Die Detektion von kleinen Läsionen innerhalb von komplexen parenchymalen Strukturen ist eine tägliche klinische Herausforderung. Die Unterstützung der Diagnose durch Computer Aided Detection (CAD) Systeme visiert die Optimierung der Sensitivität und des Zeitmanagements im radiologischen Alltag an.

ZIELE DER ARBEIT: In der vorliegenden Studie haben wir die Effizienz der computergestützten Diagnostik (CAD) des Softwarepakets SoftView™ 2.4A für Bone-Suppressed Images (BSI) und OnGuard™ 5.2 (Riverain Technologies, Miamisburg, OH, USA) in der automatisierten Detektion pulmonaler Läsionen in den Röntgenaufnahmen untersucht.

METHODEN: Zu diesem Zweck haben wir retrospektiv 100 konventionelle posteroanteriore Röntgenaufnahmen von 100 Patienten (64 Männer und 36 Frauen; Durchschnittsalter von 67 Jahren mit einer Spanne 35-93 Jahre) mit histologisch verifizierten Lungenrundherden (75% maligne, 25% benigne) analysiert. Berücksichtigt wurden pulmonale Läsionen von 5 bis 85 mm Durchmesser. Im Fall des Vorliegens mehrerer pulmonaler Läsionen wurde nur die größte davon in die Studie eingeschlossen. Alle in den Thoraxröntgenaufnahmen identifizierten pulmonalen Läsionen wurden zunächst durch eine innerhalb von 3 Monaten erfolgte Computertomographie der Lunge zum Ausschluss von Summationseffekten sowie durch bioptische Kontrolle verifiziert. Das Programm SoftView™ detektiert Strukturen, die anhand ihrer Dichte und Morphologie mit den Rippen oder den Claviculae vereinbar sind. Diese Strukturen werden in einem zweiten Schritt automatisch „supprimiert“ (vom Bild subtrahiert). Durch diese Subtraktion des geschätzten Knochenbildes entsteht ein reines Weichteilbild, das BSI-Bild. Das Programm OnGuard™ markiert mit einem Kreis die Regionen in den BSI-Bildern, die mit einem pulmonalen Rundherd vereinbar sind.

Zur Bewertung des CAD-Systems wir beziehen uns auf die folgenden Fragen:

1. Ob BSI das objektive Signal-Rauschleistung Verhältnis verbessert
2. Sensitivität und Spezifität des Systems.

ERGEBNISSE: Das objektive Signal-Rauschleistung-Verhältnis, bezeichnet als „Läsions-Hintergrund-Kontrast“ wird durch das BSI SoftView™ nicht verändert; $P = 0,735$, $n = 100$, Wilcoxon Rank-sum Test. Die Bildverbesserung durch BSI ist am ehesten auf die durch die Mustervereinfachung verbesserte subjektive Wahrnehmung zurückzuführen.

OnGuard™ weist eine Sensitivität von 62% und eine Spezifität von 58% bezüglich der Detektion von nodulären Läsionen in Thoraxröntgenaufnahmen auf. 20% der richtig positiven Fälle (*true positive*, TP) wurden histologisch als benigne und 80% als maligne verifiziert, 47% der übersehenen (falsch negativen, FN) Läsionen waren als benigne und 53% als maligne klassifiziert. Die Detektionsrate maligner Läsionen überstieg somit die Detektionsrate benigner Läsionen; $P = 0,012$, $n = 100$, Chi-Quadrat-Test.

SCHLUSSFOLGERUNG: CAD eignet sich anhand unserer Ergebnisse nicht für als Differenzierungsoption bei pulmonalen Rundherden und sollte eher als reines Detektionstool weiterentwickelt werden. Es empfiehlt sich die Anwendung von CAD mit einer kritischen visuellen radiologischen Auswertung zu kombinieren (Second-Reading mode). Fortführende prospektive Studien, die nicht nur die Effektivität sondern auch das Qualitäts-Zeit-Kosten-Profil der Echtzeit CAD-Implementierung wären für die zukünftige Bewertung der CAD-Systeme benötigt.

2. Einleitung

2.1. Die pulmonale Läsion

Die pulmonale Läsion wird als eine rundliche Läsion mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm definiert, die komplett von Lungeparenchym umgeben wird (Ost et al. 2003). Die Entität der nodulären Läsion umfasst noduläre Verdichtungen mit verschiedenen Morphologien, Verteilungs- und Clustering-Mustern. Differentialdiagnostisch lässt sich dabei an verschiedenen Krankheitsbildern von gutartigen Granulomen bis hin zum sessilen oder metastatischen Lungenkrebs denken (Khan 2011).

Die oftmals zufällige Detektion einer kleinen nodulären Lungenläsion in komplexen parenchymalen Strukturen in der Routine-Thoraxröntgenaufnahme ist eine tägliche klinische

Herausforderung. Die Detektion von Rundherden bzw. malignen Raumforderungen ist eine der häufigsten Indikationen für eine Thoraxröntgenaufnahme. Bronchialkarzinome sind in Deutschland mit 25% die allerhäufigste Krebstodesursache bei Männern und mit 14% die dritthäufigste Krebstodesursache bei Frauen (Kaatsch et al. 2015). Daraus lässt sich der hohe Stellenwert der rechtzeitigen Diagnosestellung bei pulmonalen Rundherden erschließen. Monnier-Cholley et al. wiesen allerdings nach, dass maligne Rundherde im konventionellen Thorax-Röntgenbild unerkannt bleiben oder als benigne fehlinterpretiert werden können (Monnier-Cholley et al. 2001).

Neben der reinen Detektion von kleinen Läsionen innerhalb einer komplexen parenchymalen Struktur stellt die Differenzierung der Läsionen von den überlappenden bzw. umgebenden Strukturen eine große klinische Herausforderung bei der visuellen Analyse von Thoraxröntgenaufnahmen dar. Diese Problematik hat zur Folge, dass viele noduläre Läsionen nicht diagnostiziert werden und viele unspezifische noduläre Projektionen als Lungenläsionen in der täglichen Praxis fehlinterpretiert oder auch übersehen werden. Die Detektionsrate pulmonaler Läsionen durch erfahrene Radiologen wurde mit 82% angegeben und ist somit vergleichbar mit der Detektionsrate pulmonaler Läsionen durch radiologische Ausbildungsassistenten 82% (Schalekamp 2014).

Das Management der pulmonalen Läsionen beinhaltet zunächst den Ausschluss oder Bestätigung einer malignen Erkrankung anhand der klinischen Risikofaktoren des Patienten (wie Alter, Tumoranamnese, Rauchanamnese, chronische obstruktive Krankheit, Asbestbelastungen) und der bildgebenden Eigenschaften der Läsion. Im Entscheidungsprozess werden das Erkrankungsrisiko, die potentiellen Vorteile und Schäden einer chirurgischen Intervention (Biopsie), die Genauigkeit der verfügbaren diagnostischen Methoden sowie die Patientenpräferenzen berücksichtigt. Bei Patienten mit einem niedrigen sowohl als auch hohen Risikoprofil für eine maligne Erkrankung und einer einzelnen pulmonalen nodulären Läsion bis 8 mm ist eine Verlaufsbeobachtung mittels thorakalem CT verbunden mit Nachsorgeintervallen gerechtfertigt. Bei Patienten der beiden Risikogruppen und einer einzelnen pulmonalen Läsion über 8 mm ist eine bioptische Sicherung (ggf. CT-gestützt) anzustreben, in ausgewählten Fällen auch ein PET-CT indiziert. Für Patienten mit multiplen pulmonalen Läsionen ist eine Verlaufsbeobachtung mittels thorakalem CT indiziert (Macmahon et al. 2017).

2.2. Thoraxröntgenaufnahme

Das konventionelle Thorax-Röntgenbild ist die einfachste bildgebende Methode des Lungenparenchyms in der klinischen Praxis. Es handelt sich um eine Methode, die schnell in jeder radiologischen Abteilung durchzuführen ist und mit relativ niedrigen Kosten sowie niedriger Strahlenbelastung (Bildempfängerdosis: $\leq 5 \mu\text{Gy}$) verbunden ist. In der Arbeitsmedizin wird das Thorax-Röntgenbild für den Nachweis von Gerüsterkerkrankungen angewandt. Im Krankenhausalltag dient das Thorax-Röntgenbild zur Untersuchung von z.B. pneumonischen Infiltraten, Pleuraergüssen, Lungenödemen, wobei der pulmonale Rundherd oft ein Zufallsbefund ist, der übersehen werden kann.

Visuell detektierbare Läsionen mit einer Größe $< 7 \text{ mm}$ sind in der Regel verkalkt oder stellen einen falsch positiven Befund dar (Ketai et al. 2000). Ein weiterer Nachteil dieser bildgebenden Methode ist die zweidimensionale Darstellung im Röntgenbild von pulmonalen Läsionen, die grundsätzlich einen dreidimensionalen Charakter aufweisen. Als alternative Screening-Methode wird beispielsweise in den USA die Niedrigdosis Computertomographie angewandt nach einer entsprechenden Risikostratifizierung, wobei das potentielle Risiko durch die kumulative Strahlendosis sehr kritisch diskutiert wird (Latshang et al. 2012). Die effektive Dosis der Computertomographie kann mit Hilfe von Methoden der Dosisreduktion von 7-9 mSv auf 1-2 mSv verringert werden (Aberle et al. 2011). Trotz der zunehmenden Anzahl der CT Untersuchungen, nimmt die Anzahl der konventionellen Röntgenaufnahmen nicht ab (Bhargavan 2008).

2.3. Computer-Aided Detection Systeme in der Radiologie

Die Einführung der digitalen Bildverarbeitung und -kommunikation in der Medizin (Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM) als Standard für das Speichern und den Austausch von Informationen im medizinischen Bilddatenmanagement und die Einleitung des darauf basierten Bildablage- und Kommunikationssystem (Picture Archiving and Communication System, PACS) haben eine mehr als 15-prozentige Steigerung der radiologischen Produktivität und eine deutliche Reduktion der Durchlaufzeit mit sich gebracht. Die vollständige Digitalisierung kann maßgeblich zur Steigerung der Produktivität in einer radiologischen

Abteilung beitragen und hat das Potential, die diagnostische und therapeutische Entscheidungsfindung zu beschleunigen (Gross-Fengels et al. 2002; Teichgräber et al. 2003). Im Jahr 2014 sind in Deutschland etwa 140 Millionen Röntgenbilder angefertigt worden. Die Häufigkeit der Röntgenuntersuchungen in Deutschland liegt bei 1,7 pro Einwohner pro Jahr (BfS - Röntgen - Röntgendiagnostik: Häufigkeit und Strahlenexposition). Diese Zahlen unterstreichen die große Bedeutung der Digitalisierung für die schnelle Bildergenerierung und -archivierung sowie für die Minimierung des menschlichen Fehlers.

Bei dem ständigen Zuwachs an Röntgendiagnostik ist man schon recht früh auf die Idee der maschinellen Unterstützung der Befundung gekommen. Die ersten Versuche einer Computer-Analyse von Röntgenaufnahmen sind bereits in der 60er und 70er Jahre erfolgt. Es wurde damals davon ausgegangen, dass die Computer-gestützte Analyse die visuelle Auswertung durch den Radiologen ersetzen könnte. Das hat sich jedoch in der Praxis nicht bestätigt, da die Computer damals eine für diesen Zweck unzureichende Rechenleistung hatten und sich somit weder für die digitalen Aufnahmen noch für die fortgeschrittene Bildbearbeitung eigneten (Lodwick et al. 1963; Kruger et al. 1972).

Die systematische Erforschung der möglichen Anwendung einer computerassistierten Analyse der radiologischen Bilder wurde Anfang der 80er Jahre im radiologischen Institut der Universität Chicago initiiert (Doi 2007). Diesmal wurde die computergestützte Analyse nicht als ein Ersatz für den Radiologen, sondern als eine sinnvolle Ergänzung der visuellen radiologischen Befundung betrachtet. Um den potentiellen Nutzen einer computerassistierten Analyse zu erforschen, wurden drei Projekte mit einem jeweils großen klinischen Wert initiiert. Die drei ausgewählten Projekte waren die Detektion von Rundherden in Thoraxröntgenaufnahmen (Giger et al. 1988), die Detektion von gruppierten Mikroverkalkungen in der Mammographie (Chan et al. 1987) und die Erkennung sowie die quantitative Analyse von Läsionen in der Gefäßbildgebung (Fujita et al. 1985; Hoffmann et al. 1990).

CAD-Softwareprodukte verwenden Bildanalyse-Algorithmen, um das Hintergrundrauschen zu reduzieren und das Signal-Rausch-Verhältnis zu erhöhen. Sie implementieren Techniken der Bildsegmentierung sowie der Mustererkennung, um anhand automatisierter Verfahren noduläre Läsionen in kurzer Zeit zu detektieren. Das Konzept der CAD implementiert Berechnungsmethoden zur Verbesserung der Diagnostik und dient als Zweitmeinung, zusätzlich

zur visuellen Auswertung durch den Radiologen, der schließlich die Ergebnisse der CAD kritisch betrachten soll. Durch diese Synergie der Kompetenz des Radiologen und des Leistungsvermögens der CAD sollen bessere diagnostische Endergebnisse erzeugt werden, um dadurch die Anzahl übersehener Befunde bzw. die Rate falsch negativer (und falsch positiver) Beurteilungen zu verringern. Sinnvollerweise sollte somit der Einsatz eines CAD-Systems komplementär zum Radiologen erfolgen. Dieser komplementäre Einsatz unterscheidet sich von der automatisierten computerbasierten Diagnostik, die primär vergleichbare oder sogar bessere Ergebnisse im Vergleich zum Radiologen zum Ziel hat. In diesem Fall wäre eine höhere Genauigkeit für die Implementierung eines solchen Systems unverzichtbar.

Daraus folgend basiert die automatisierte Computerdiagnostik auf der Grundlage der Computer-Algorithmen, während CAD eine Anwendung darstellt, die durch die gleichmäßige Berücksichtigung der Rollen von Radiologen und Computern entwickelt wurde. Mittlerweile werden mehrere CAD-Systeme erfolgreich in der Diagnostik von Lungen- (Nishio und Nagashima 2017), Mamma- (Malich et al. 2009), Prostata- (Rampun et al. 2016) sowie neurologischen Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer und multiple Sklerose (Morales et al. 2017) eingesetzt. In den vergangenen Jahren wurden zwei verschiedene Typen von CAD-Systemen entwickelt. Diese werden einerseits für die Detektion von Läsionen und andererseits für die Einordnung der detektierten Läsionen als benigne bzw. maligne eingesetzt. Die CAD-Systeme für die Detektion von Läsionen, im Gegensatz zu den CAD-Systemen für die Einordnung der detektierten Läsionen, sind mittlerweile erfolgreich im klinischen Alltag integriert worden. Maßgebend für die Integration dieser Systeme in den klinisch-diagnostischen Alltag ist die Minimierung von falsch positiven Ergebnissen. Radiologen, die diese CAD-Systeme nutzen, haben im Wesentlichen drei Befundungsmethoden. Bei der ersten Methode werden die Bilder zunächst visuell befundet und die CAD Ergebnisse erst zu Erstellung des abschließenden Berichtes konsultiert (Second-Reading mode). Dabei wird die Befundqualität möglicherweise verbessert, wobei die Befundungszeit verlängert wird. Bei der zweiten Methode werden zunächst die CAD-Ergebnisse angezeigt und die Diagnose durch den Radiologen wird in einem zweiten Schritt gestellt (concurrent mode). Die Befundungszeit kann dadurch um einiges gekürzt werden, wobei verdächtige Läsionen insbesondere bei falsch negativem CAD-Ergebnis übersehen werden können. Bei der dritten Methode werden nur die suspekten Läsionen durch den

Radiologen visiert, die das CAD-System markiert (first-read mode). Dabei muss die Sensitivität des Systems sehr hoch sein und bei einer kleinen Anzahl an falsch positiven kann die Befundungszeit deutlich reduziert werden.

In der Zukunft ist erstrebenswert, CAD-Systeme in das PACS für die Detektion von Läsionen sowie für die Differentialdiagnose dieser zu integrieren.

2.4. Computer-Aided Detection Systeme für die Detektion von pulmonalen Läsionen

In der Fachliteratur sind bisher drei verschiedene CAD Systeme für die Detektion von pulmonalen Läsionen in entsprechenden Studien untersucht worden. Die erste CAD-Implementation von IQQA®-Chest zeigte eine Sensitivität von 47% (Boo et al. 2011) bzw. 59% (Boo et al. 2012). Ein weiteres CAD-System, das RapidScreen, wies eine Sensitivität von 44% auf (Meziane et al. 2012). Die dritte CAD-Implementation wurde von Riverain (Riverain Technologies, Miamisburg, OH, USA) entwickelt und zeigt eine je nach Studie stark variierende Sensitivität von 49% (Kligerman et al. 2013), 64% (Meziane et al. 2012), 74% (Schalekamp et al. 2014a), bis zu 78% (Novak et al. 2013). Somit weist Riverain eine höchste Sensitivität von 78% vs. IQQA®-Chest mit 59% auf.

In der vorliegenden Studie wurde die CAD-Implementation von Riverain verwandt, weil sie gleichzeitig eine BSI und eine Detektion von pulmonalen Läsionen ermöglicht. Retrospektiv wurde die SoftView™ 2.4A und OnGuard™ Version 5.2 in 100 Patienten mit histologisch verifizierten nodulären Lungenläsionen angewandt. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass SoftView™ keine Auswirkung auf den objektiven Läsion-zu-Hintergrund Kontrast hat. Zudem hat OnGuard™ eine geringere Sensitivität für die Detektion nodulärer Läsionen in Thoraxröntgenaufnahmen im Vergleich zu den meisten bisherigen Studien auf dem Gebiet der Computer-gestützten Bildbearbeitung.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse unserer Studie mit den bisherigen Studien aus der Fachliteratur erfolgt in der Diskussion.

3. Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war, den potentiellen Nutzen von CAD-Systemen SoftView™ 2.4A für Knochenstrukturen Supression und OnGuard™ 5.2 (Riverain Technologies, Miamisburg, OH USA) in der automatisierten Detektion von pulmonalen nodulären Läsionen zu analysieren.

Hierfür wurden folgende Aspekte in Betracht gezogen:

- Berührt BSI das objektive Signal-Rauschleistung-Verhältnis?
- Wie hoch ist die Sensitivität und die Spezifität des CAD-Systems?
- Ist das CAD-System für die selektive Detektion der malignen Läsionen einsetzbar?

4. Patienten und Methodik

4.1. Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von 100 Patienten aus dem stationären Patientengut des Südharz Klinikums Nordhausen gGmbH. Es ergab sich ein randomisierter Kollektiv von 100 Patienten (64 Männer und 36 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren (Spanne 35-93 Jahre). Die Patienten wurden über alle therapeutischen Entscheidungen informiert. Die Daten wurden retrospektiv analysiert, vollständig anonymisiert, in Übereinstimmung mit den ethischen Standards, die in der Deklaration von Helsinki von 1964 und ihren Änderungen festgelegt wurden, sowie mit den Richtlinien der Ethikkommission für klinische Studien der Universität Jena. Keine therapeutische Entscheidung wurde durch den Zweck dieser Studie beeinflusst. Alle Patienten hatten sich einer konventionellen Röntgenaufnahme im Stehen in nur einer Ebene (p.a.) im radiologischen Institut des Südharz-Klinikums Nordhausen gGmbH im Zeitraum von 19.04.2007 bis 15.11.2012 unterzogen, wobei sichtbare pulmonale Läsionen ab 5 mm Größe zu erkennen waren. Die mittlere Läsionsgröße betrug 20 mm und die größte 85 mm. Falls mehrere Läsionen vorhanden waren, wurde immer die größte ausgewählt. Um in die Analyse aufgenommen zu werden, musste zur Bestätigung des Röntgenbefundes eine Computertomographie der Lunge zum Ausschluss von Summationseffekten sowie eine histologische Sicherung der Läsionen durch eine Operation vorliegen. Dabei handelte es sich um 75 maligne bzw. 25 benigne Läsionen. Bei mehreren vorliegenden Röntgen-Thoraces wurde die Aufnahme verwendet, die eine kurze Zeitspanne von maximalen 3 Monaten zu der CT Untersuchung aufwies. Weitere Einschlusskriterien gab es nicht.

Die radiologischen Befunde wurden immer von einem Assistenz-Arzt und einem Facharzt begutachtet.

1.1. Methodik

1.1.1. Bildakquisition

Die konventionellen Röntgenaufnahmen wurden im Stehen p.a. in einer Ebene angefertigt und an mehreren digitalen Röntgenanlagen und Durchleuchtungsarbeitsplätzen eingesetzt:

- Swissray ddRCombi Plus (64 Patienten wurden untersucht)
- Siemens Axiom Luminos dRF (36 Patienten wurden untersucht)

Beide Geräte verfügten über einen digitalen amorphen Siliziumflachdetektor mit einer aktiven Detektorfläche von 43 cm x 43 cm, wobei das Swissray-Gerät einen Matrix von 3000 x 3000 mit einer Pixelgröße von 143µm und 14 Bit Digitalisierungstiefe und das Siemens-Gerät einen Matrix von 2840 x 2880 mit einer Pixelgröße von 148µm und 16 Bit Digitalisierungstiefe aufweisen konnte. Die Bildakquisition wurde mit einer Aufnahmespannung von 125 kV, 80 mA, 1 mAs, Brennflecknennwert $\leq 1,3$, Streustrahlenraster r 12, Belichtungsautomatik mit seitlichen Messfelder und Empfindlichkeitsklasse 400 gewährleistet. Der Fokus-Detektor-Abstand betrug 150 cm. Dabei wurde beachtet, dass die Kriterien einer gut eingestellten Aufnahme eingehalten wurden. Diese Kriterien beinhalteten eine vollständige bzw. symmetrische und gut belichtete zentrierte Abbildung (BWK 6) in vollständiger Inspiration, Projizierung der Margo lateralis der Scapulae außerhalb der Lunge, Abbildung der Gefäße bis in die Peripherie und eine visuell scharfe Abbildung von Gefäßen, Hilus, Herztaille sowie Zwerchfell.

Die Daten der konventionellen Röntgenaufnahmen wurden anschließend im Digital Imaging and Communications in Medicine Format (DICOM) gespeichert und ins Picture Archiving and Communication System (PACS) geschickt.

Für die Multislice-CT Aufnahmen des Thorax wurde ein 128-Schichten CT (Siemens Definition AS+) mit der Software SOMARIS, Syngo CT2008G eingesetzt. Dabei wurde mit einem Rekonstruktionsinkrement von 3 mm unter Verwendung eines B31f (mittel weich+) bzw. eines B70f (sehr scharf) Rekonstruktionsfilters bei einem Fenstermittelwert von 50 HE (Weichteile) bzw. -450 HE (Lunge) und einer Fensterbreite von 350 HE (Weichteile) bzw. 1500 HE (Lunge) das gesamte Lungenparenchym mit einer initialen Schichtdicke von 0,6 mm analysiert. Die CT-Bilder wurden in Rückenlage bei maximaler Inspiration von kranial nach kaudal generiert.

Je nach Fragestellung wurden sowohl Untersuchungen nativ als auch mit Kontrastmittel durchgeführt (29 native bzw. 71 kontrastmittelgestützte Untersuchungen). Als Standardprotokoll für die i.v. Kontrastierung wurde die maschinelle Druckinjektion (Injektomat DUAL SHOT alpha, NEMOTO) von 80 ml Ultravist der Bayer Vital GmbH mit Bolustracking in der Aorta bei einer Startdelayzeit von 10 sec. und einer Flussrate von 3 ml/s definiert.

Die CT-Daten wurden anschließend im DICOM-Format gespeichert und ins PACS geschickt.

Die Arbeitsstationen liefen mit Sectra PACS Version 4.3.1.

Die Befundungsmonitore stammten von der Firma Totoku.

1.1.2. Computer-Aided Detection System

Das verwendete CAD-System stammt von der Firma Riverain™ Technologies mit Sitz in Ohio/USA. Die Versionen der Software, die zur Verfügung standen, waren die SoftView™ 2.4A und OnGuard™ 5.2.

1.1.2.1. Programmbeschreibung der Software SoftView™

Das Programm SoftView™ wendet einen hochentwickelten Algorithmus an, der die Lungenregion eines p.a. bzw. a.p. Thoraxröntgenbildes nach Knochenstrukturen wie Rippen und Claviculae analysiert. Noduläre Herdsetzungen mit Projektion auf die Rippen werden als solche aufgrund ihrer Densität bzw. Morphologie erkannt und erhalten. Das Ergebnis ist ein abgeschätztes Knochenbild. Anschließend wird dieses Knochenbild von dem ursprünglichem p.a. bzw. a.p. Thoraxröntgenbild subtrahiert, um ein reines Weichteilbild im DICOM-Format zu generieren (Abb. 1) (Riverain Technologies).

Abb. 1. Gut erkennbare pulmonale Rundherde der linken Lungenhälfte im rechten Bild nach Anwendung des SoftView™ (Screenshot aus eigenen Daten)



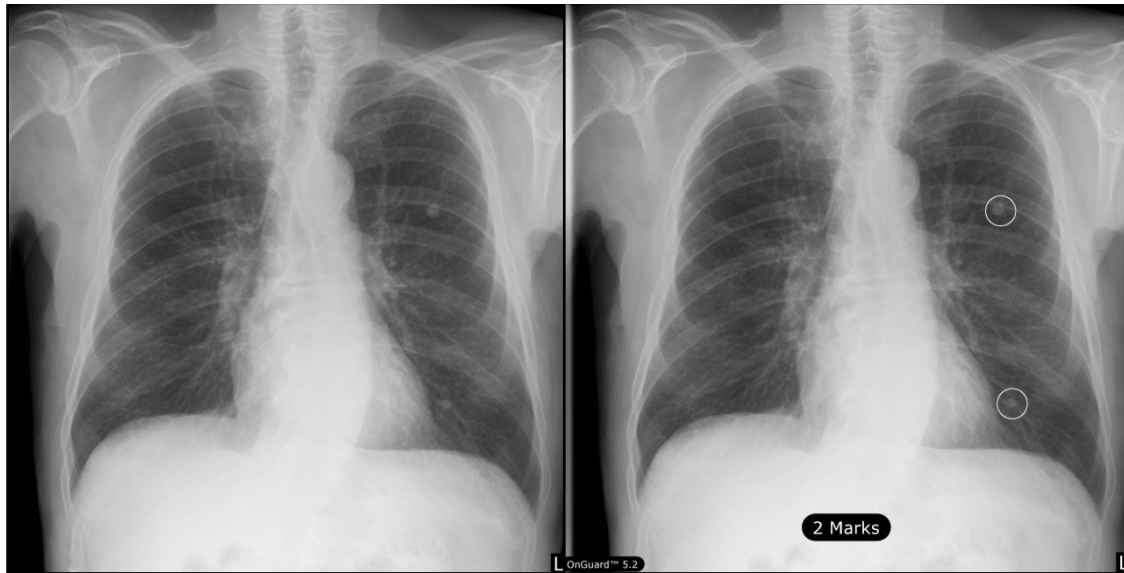
1.1.2.2. Programmbeschreibung der Software OnGuard™

Das Programm OnGuard™ wendet ebenfalls einen hochentwickelten Algorithmus an, der Regionen eines Thoraxröntgenbildes analysiert, die solitären pulmonalen Herdsetzungen ähneln. Um das zu erreichen, detektiert und segmentiert die Technologie Objekte, die als mögliche Herdsetzungen gelten können. Im nächsten Schritt werden diese Objekte anhand von Rechnerseigenschaften analysiert, um jede einzelne mögliche Herdsetzung zu charakterisieren. Regionen mit Beschreibung von Attributen, die einer solitären Herdsetzung ähneln, werden mittels eines Kreises markiert.

OnGuard™ verwendet also einen Wissenszweig aus der Informatik, die Mustererkennung. Die Mustererkennung ist die Fähigkeit in einer Menge von Daten Regelmäßigkeiten, Ähnlichkeiten sowie Gesetzmäßigkeiten zu erkennen (Abb. 2) (Riverain Technologies).

Die Software war in der Lage bis insgesamt fünf Läsionen bzw. Strukturen zu erkennen, wobei auch die kleinsten Läsionen des Kollektivs von 5 mm markiert wurden. Der größte Markierungskreis betrug 50 mm und der Markierungsring variierte mit der Größe der Läsion. Eine Analyse des seitlichen Röntgenbildes war seitens der Software möglich. In der Pilot-Auswertung entschied man sich aufgrund der niedrigen Erkennungsraten der Läsionen bzw. den ausgesprochen vielen falsch positiven Ergebnissen gegen eine Inklusion in die Arbeit.

Abb. 2. Markierung von zwei pulmonalen Rundherden der linken Lungenhälfte im rechten Bild nach Anwendung des OnGuard™ (Screenshot aus eigenen Daten)



1.1.3. Vorgehensweise

Die Läsionen wurden in fünf Subgruppen aufgeteilt, die in Tabelle 1 zusammengefasst wurden.

Tab. 1. Die Durchmesser der suspekten Läsionen im Röntgenbild

| Größencode | Durchmessergruppen | Patientenzahl |
|------------|--------------------|---------------|
| S1 | <10mm | 19 |
| S2 | <20mm | 41 |
| S3 | <30mm | 20 |
| S4 | <40mm | 9 |
| S5 | >40mm | 11 |

Bei dem ursprünglichen Röntgenthoraxbild und bei dem mit SoftView™ generierten Bild wurde mit einem identisch großen Kreis die Dichte bzw. die resultierende Standardabweichung des Rundherds gemessen. Der Kreis wurde zentriert und seine Größe war von der Läsionsgröße abhängig, wobei darauf geachtet wurde, dass sich nur die Läsion innerhalb des Kreises befand. Daraufhin wurde derselbe Kreis unmittelbar am Herd tangiert, um die Umgebungsdichte bzw. die Standardabweichung zu messen. Hier wurde wiederum darauf geachtet, dass es sich dabei um die niedrigste Umgebungsdichte handelt. Eine CT-Untersuchung zum Ausschluss von Summationseffekten lag vor (Abb. 3 und 4).

Abb. 3. Zentrales Bronchialkarzinom rechts. Röntgenthoraxbild p.a. und CT Schnittbild des Befundes (Screenshot aus eigenen Daten)

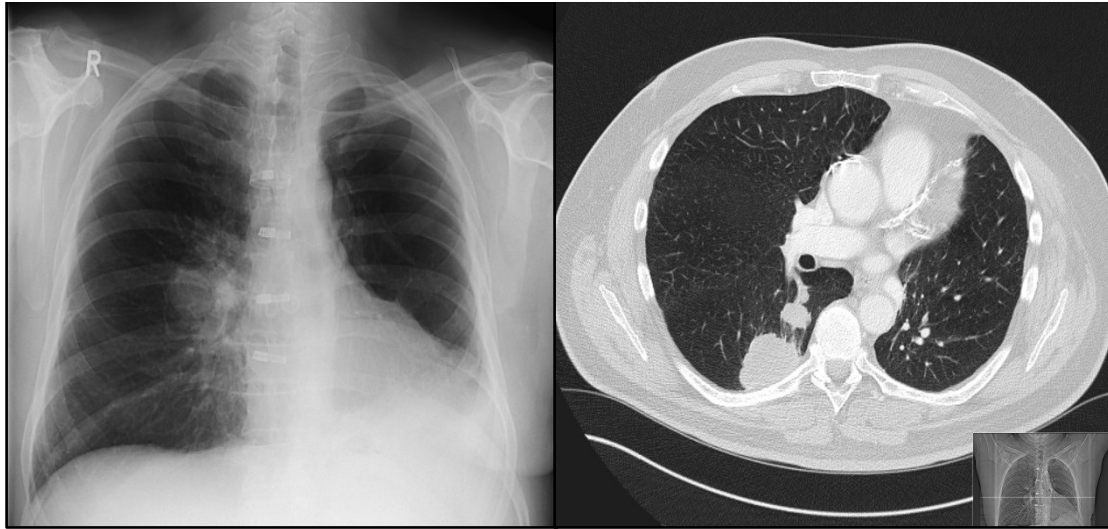
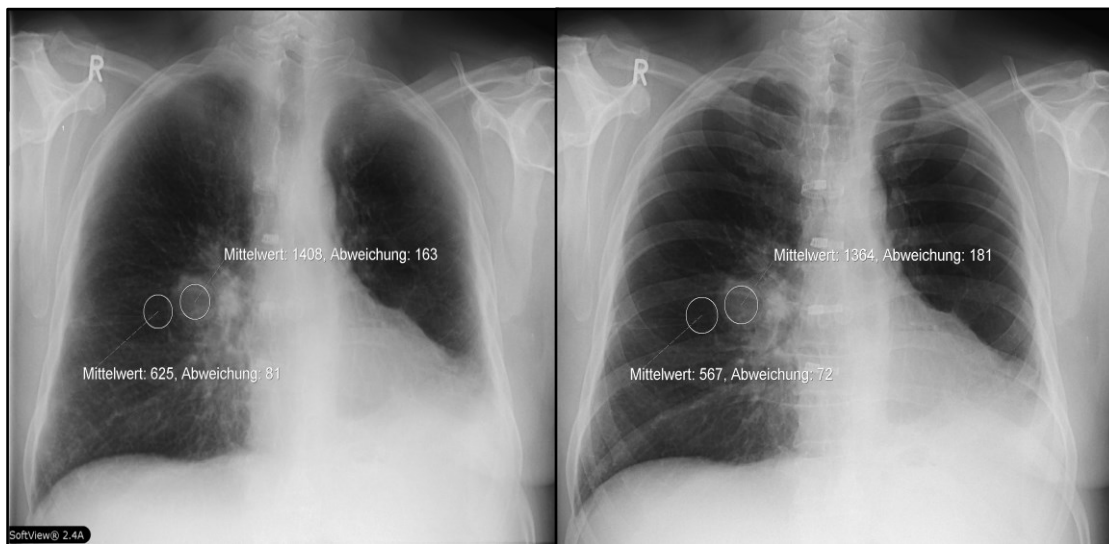


Abb. 4. Zentrales Bronchialkarzinom rechts. Densitätsanalyse des ursprünglichen p.a. Röntgenbildes und des SoftView™ generierten Bild (Screenshot aus eigenen Daten)



Aus den beiden Dichtewerten des ursprünglichen Röntgenthoraxbildes und des mit SoftView™ generierten Bildes wurde der Quotient aus Rundherd und Umgebung im Sinne eines Kontrasts berechnet. Zusätzlich wurden die Lageassoziation bzw. die Tangierung der Rundherde in fünf Gruppen unterteilt, die in Tabelle 2 zusammengefasst wurden.

Tab. 2. Die Lageassoziation der suspekten Läsionen zu den tangierten Strukturen

| Lageassoziationscode | Tangierte Strukturen |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 | Knochen |
| 2 | Mediastinum |
| 3 | Pleura |
| 4 | Zwerchfell |
| 5 | nicht tangiert |

Des Weiteren wurde mit dem Programm OnGuard™ kontrolliert, ob der Rundherd automatisch erkannt und von Strukturen tangiert bzw. von welchen Strukturen er tangiert wurde. Außerdem wurde die Anzahl der erkannten Rundherde erfaßt, welche davon als falsch positiv gewertet wurden und was für ein Charakter schließlich nachgewiesen werden konnte. Definition falsch positiv: wenn röntgenologisch sichtbarer Herd nicht durch die Markierung tangiert wurde.

Der Charakter der falsch positiven Herdläsionen wurde in 9 Gruppen aufgeteilt, die in Tabelle 3 zusammengefasst wurden.

Tab. 3. Der Charakter der falsch positiven Läsionen

| Charaktercode | Charakter der falsch positiven Läsionen |
|----------------------|---|
| 1 | Sonstiges (z.B. Pleuraverdickung, Fremdmaterial, Pleuraerguß) |
| 2 | Mamilla |
| 3 | Zwerchfell |
| 4 | Gefäß |
| 5 | Hilum |
| 6 | Knochen |
| 7 | Herz |
| 8 | Rippenknorpelverkalkung |

Bei der Auswertung der vorliegenden Histologie wurde zwischen malignen und benignen Herdläsionen differenziert. Verkalkte Läsionen wurden in einer Verlaufskontrolle erneut untersucht. Bei einem unveränderten Befund wurde von einer benignen Dignität ausgegangen.

1.1.4. Statistik

Die statistische Beratung erfolgte durch Dr. rer. nat. Lehmann des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena.

Für die statistische Analyse und graphische Auftragung kam das Programm „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS Statistics Version 21 der Firma IBM®) zum Einsatz. Die Daten wurden für Normalität mit dem Shapiro-Wilk-Test getestet. Die Werte sind als Mittelwert \pm SEM (Standardfehler des Mittelwerts) angegeben, gerundet auf die zweite Dezimalstelle (sofern nicht anders angegeben). Die statistische Signifikanz wurde mit einem t-Test / ranksum Mann-Whitney-Test für ungepaarte Daten getestet. Gepaarter t-Test / Wilcoxon Test wurde für gepaarte Daten angewendet. Lineare Korrelationen wurden für normalverteilte Daten mit dem Pearson-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten getestet oder mit dem Spearman Rangkorrelationskoeffizient, wenn die Normalität nicht erfüllt war. Mittels der Chi-Quadrat-Verteilung wurde die stetige Wahrscheinlichkeitsverteilung über der Menge der positiven reellen Zahlen überprüft.

Für die Auswertung der Daten wurde die Software Excel von Microsoft Office Suite 2010 (64-bit) angewandt, der Rechner lief mit Windows 8 Pro (64-bit) der Firma Microsoft.

Für das Erstellen der Arbeit wurde die Software Word von Microsoft Office Suite 2010 (64-bit) angewandt.

Abschließend für die Bibliographierecherche, Verwaltung und das Erstellen des Bibliographieverzeichnisses wurde die Software Citavi® Version 5.3 der Swiss Academic Software© angewandt.

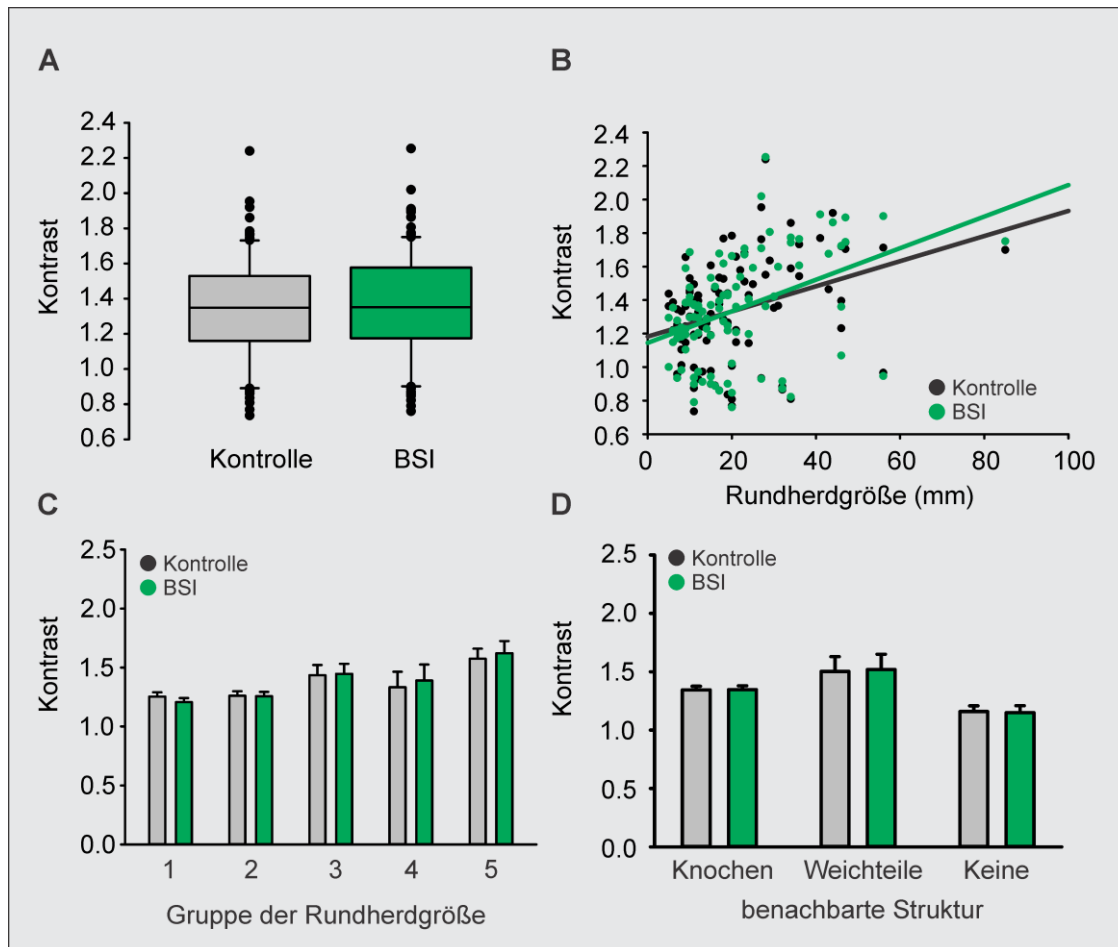
2. Ergebnisse

Die getestete CAD Anwendung zielt darauf ab, mittels einem Knochensuppression-Algorithmus den Kontrast bei den konventionellen Thoraxröntgenaufnahmen zu verbessern und die Rundherde automatisch zu detektieren. Dafür haben wir assoziierte Röntgen- Thorax-, CT- und histologische Biopsie Daten von 100 Patienten ausgewertet; davon waren 36% weiblich und 64% männlich mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren (Spanne 35-93 Jahre). Mit Kontrolle wird im Folgenden das ursprüngliche Röntgenthoraxbild (p.a.) abgekürzt. Mit Bone-Suppressed Images (BSI) wird das mittels der Software SoftView™ generierte knochensubtrahierte Röntgenthoraxbild (p.a.) abgekürzt. Als Kontrast wird der Quotient aus Läsionsdichte und Umgebungsdichte bei Kontrolle bzw. BSI- Bildern festgelegt.

2.1. Effekt der Knochensuppression auf den Kontrast

Die Läsionen waren einfacher in den knochensupprimierten Aufnahmen zu detektieren. Die Knochensuppression hilft die Aufmerksamkeitsspanne des Radiologen auf das Lungenparenchym zu konzentrieren und dabei reduziert sich das Risiko den Rundherd nicht zu detektieren. Um die objektive Verbesserung des Läsionskontrasts zu dem Hintergrund zu untersuchen, haben wir die Thoraxröntgenbilder vor (Kontrolle) und nach BSI verglichen (Abb. 5).

Abb. 5. (a) Der Kontrast bzw. die Verteilung der Rundherden bei Kontrolle- und BSI- Bilder ($P = 0,735$, $n = 100$, Wilcoxon Rank-sum Test). (b) Die Korrelation von der Kontrolle- und BSI- Bildern zu der Rundherdgröße ($P = 0,45 \cdot 10^{-3}$, $R = 0,35$ für Kontrolle und $P = 0,017 \cdot 10^{-3}$, $R = 0,42$ für BSI, $n = 100$, Pearson's test). (c) Der Kontrast von der Kontrolle- und BSI- Bildern nach Rundherdgröße ($P > 0,05$, Wilcoxon und Paired t -test). (d) Der Kontrast von der Kontrolle- und BSI- Bildern in Bezug zur Lage Rundherdgröße ($P > 0,05$, one-way ANOVA, Wilcoxon und Paired t -test).



BSI: Bone-Suppressed Images. Kontrolle: Bilder ohne BSI.

Zwischen Kontrolle und BSI (Abb. 5a) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Anhand der 3D-Gestaltung der pulmonalen Rundherde ist der 2D Kontrast abhängig von der Größe der Läsion (Abb. 5b) in beiden Kontrolle- und BSI- Bildern mit marginalen Differenzen. Der Knochensuppression-Algorithmus modifiziert also nicht drastisch die grundlegenden radiographischen Eigenschaften.

Tab. 4. Übersichtstabelle der Größencode der Läsionen bzw. der Patientenzahl in Relation zum Kontrast der Kontrolle und BSI - Bildern, der p-Werte und der statistischen Analyse, die angewendet wurde.

| Größen- code | N der Läsionen | Kontrolle | BSI | P | Statistische Analyse |
|-------------------------|---------------------------|------------------|------------|----------|---------------------------------|
| S1 | 19 | 1,25±0,16 | 1,21±0,15 | 0,06 | Wilcoxon |
| S2 | 41 | 1,26±0,24 | 1,26±0,24 | 0,74 | Paired t-test |
| S3 | 20 | 1,44±0,39 | 1,45±0,38 | 0,62 | Paired t-test |
| S4 | 9 | 1,33±0,39 | 1,39±0,41 | 0,10 | Paired t-test |
| S5 | 11 | 1,58±0,28 | 1,62±0,34 | 0,23 | Paired t-test |

Die Läsionenzahl ist gleich mit der Patientenzahl (eine Läsion per Patienten wurde analysiert). BSI: Bone-Suppressed Images. Kontrolle: Bilder ohne BSI.

Die Einteilung der Läsionen nach Größe (Abb. 5c und Tab. 4) zeigte keine signifikanten Unterschieden zu dem Läsionskontrast für die Gruppen S1-S5 (Tab. 4). Zusammenfassend ist keine objektive Kontrastverbesserung mittels BSI darstellbar.

2.2. Läsionskontrast ist unabhängig von der Lageassoziation

Die Lageassoziation entspricht der Tangierung einer Läsion und kann die Detektion negativ beeinflussen. Um zu untersuchen ob die Tangierung den objektiven Kontrast beeinflusste, wurden unterschiedlich tangierte Läsionen mit nicht tangierten Läsionen verglichen. Die Tangierung der Weichteile (Mediastinum, Pleura, Zwerchfell) wurde zusammengefasst (Abb. 5d).

Somit wurden drei Gruppen festgelegt:

- a) Knochen (85%)
- b) Weichteile (10%)
- c) Nicht tangiert (5%)

Von $n = 100$ Läsionen tangierten viele Läsionen mehrere Strukturen gleichzeitig und wurden entsprechend gezählt.

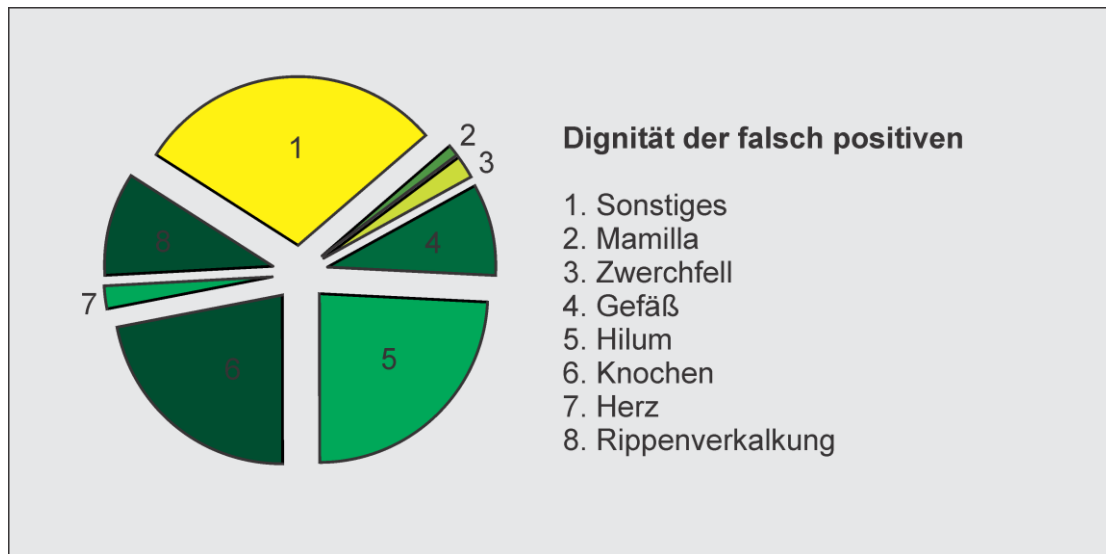
Der Kontrast vor ($P = 0,115$ für Kontrolle und $P = 0,099$ für BSI, one-way ANOVA) und nach BSI erscheint unabhängig von der jeweiligen Tangierung zu sein (Knochen $n = 95$, $P = 0,676$, Wilcoxon; Weichteile $n = 10$, $P = 0,508$, paired t -test; Keine benachbarte Struktur $n = 5$, $P = 0,631$, paired t -test). Zusammenfassend scheint der Knochensuppressionsalgorithmus subjektiv die Röntgenbilder durch Artefaktentfernung zu verbessern, jedoch ohne signifikante objektive Kontrastverbesserung zu zeigen, unabhängig von der Läsionsgröße und den Nachbarschaftsassoziationen.

2.3. Computer-Aided Detection Spezifität und Sensitivität

Die CAD-Analyse wies eine Sensitivität von 62% bzw. eine Spezifität von 58% auf. Die FP-Rate war 0,88/Bild und die FN-Rate 0,35/Bild. Die CAD-Analyse mittels der Software OnGuard™ hatte insgesamt 210 Läsionen markiert (Totale positive Läsionen (ToP) = 210). Nach Kontrolle der CAD- Ergebnisse und Markierungen der davon falsch detektierten Läsionen ergaben sich die falsch positiven Läsionen (FP = 88). Die radiologische Läsionsauswertung definierte die richtig positiven Läsionen (True positive, TP = 197).

Der Charakter der falsch positiven CAD- Markierungen wurde von der Gruppe Hilum dominiert ($n = 22$ Läsionen, 25%). Die zweitgrößte Gruppe war die knöchernen Strukturen der Hilus ($n = 20$ Läsionen, 23%) und der Rest wurde als unspezifisch zusammengefasst (Abb. 6).

Abb. 6. Dignität der falsch positiven CAD Markierung.

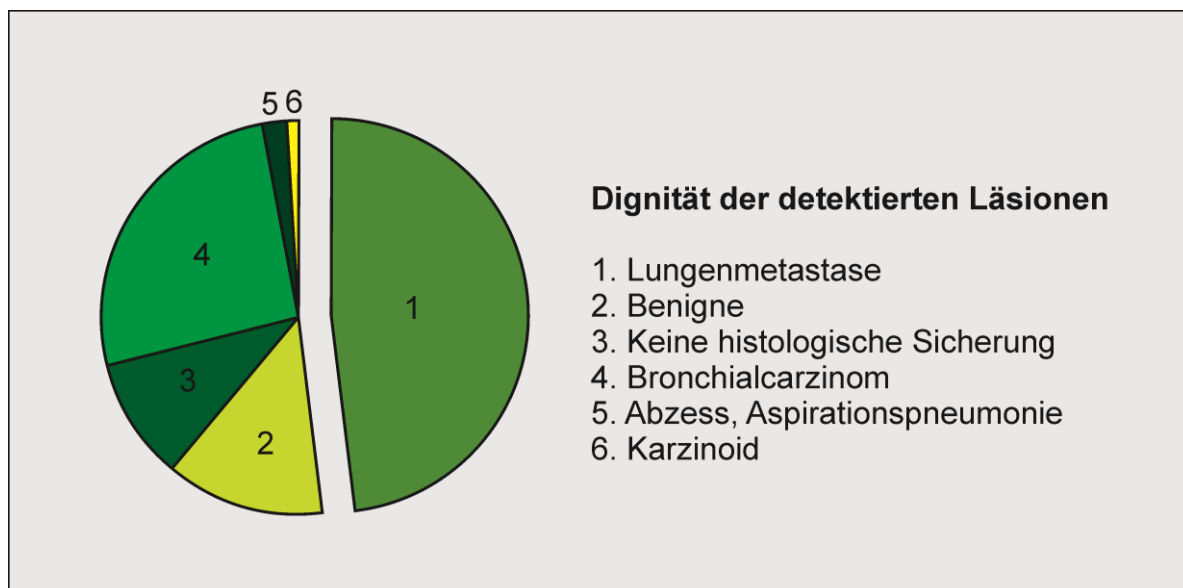


2.4. Computer-Aided Detection Spezifität für maligne Läsionen

In der histologischen Analyse ergab sich die folgende Läsionseinteilung $n = 100$ (Abb.7):

- a) 25 Läsionen ($n = 25$ Patienten) wurden als benigne (25%) eingestuft.
- b) 75 Läsionen ($n = 75$ Patienten) wurden als maligne (75%) eingestuft.

Abb. 7. Dignität der detektierten Läsionen durch Observation.



Unter den malignen Läsionen wurden am häufigsten Lungenmetastasen diagnostiziert ($n = 48$ Patienten), an zweiter Stelle stand das Bronchial-Ca ($n = 26$ Patienten).

Unter den benignen Läsionen war die größte Patientengruppe diejenige, bei der man in der Histologie ($n = 13$ Patienten) keine Malignität nachweisen konnte. Als zweitgrößte Gruppe wurden die Patienten zusammengefasst, bei denen in den Verlaufskontrollen die Gutartigkeit der Läsionen ($n = 10$ Patienten) nachgewiesen wurde.

Von den richtig positiven Läsionen waren: 20% benigne und 80% maligne

Von den falsch negativen Läsionen waren: 47% benigne und 53% maligne

Der Chi-Quadrat-Test ergab eine signifikante Korrelation zwischen der Detektionswahrscheinlichkeit und der Malignität ($P = 0,012$, $n = 100$, Chi-Quadrat-Test). (Tab. 5)

Tab. 5. Übersichtstabelle der CAD bzw. nicht CAD markierten Läsionen in Korrelation zur Dignität.

| | Benigne | Maligne | Summe |
|---|----------------|----------------|--------------|
| CAD markiert (richtig positive) | 16 | 65 | 81 |
| Nicht CAD markiert (falsch negative) | 9 | 10 | 19 |
| Summe | 25 | 75 | 100 |

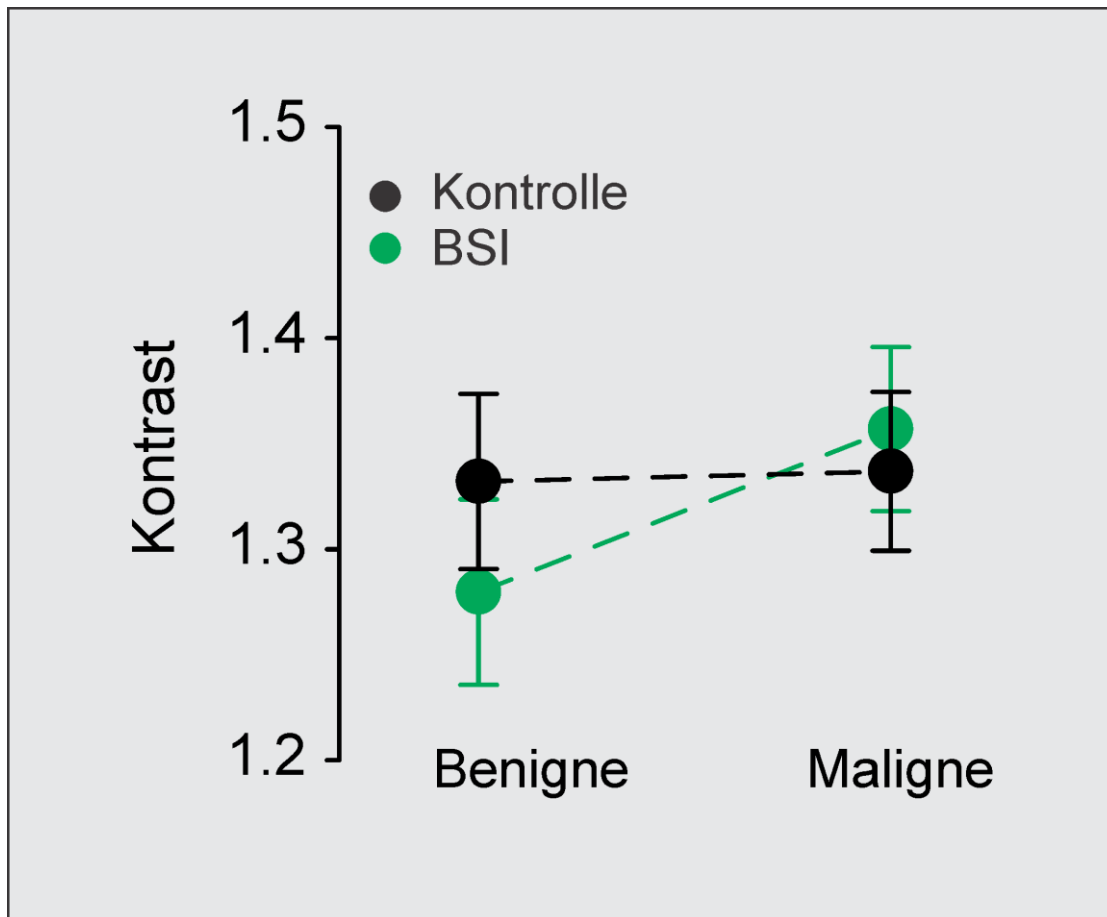
$P < 0,01$ Chi-Quadrat-Test. CAD: Computer-Aided Detection.

Somit scheinen maligne Läsionen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit zu haben, von der CAD-Software im Vergleich zu den benignen Läsionen erkannt zu werden. Da der Detektionsalgorithmus kontrastsensitiv ist, weist dieses Ergebnis darauf hin, dass maligne Läsionen im Vergleich zu den benignen Läsionen unterschiedliche Kontrastwerte besitzen könnten. Die gepaarte Analyse (Abb. 8) zeigt jedoch keine Kontrastunterschiede zwischen benignen und malignen Läsionen mit oder ohne BSI (Kontrolle: $P = 0,39$, t -Test; BSI $P = 0,781$, Mann-Whitney U-Test).

Zusammenfassend wies CAD eine Sensitivität von 62% und eine Spezifität von 58% für die Detektion pulmonaler nodulärer Läsionen in Thoraxröntgenaufnahmen auf. Darüber hinaus

begünstigte die Software signifikant den Nachweis von malignen Läsionen im Gegensatz zu benignen Läsionen, ohne dass diese Ergebnisse mit dignitätsabhängigen Kontrastunterschieden erklärbar wären.

Abb. 8. Kontrast von benignen und malignen Läsionen vorher vor (Kontrolle) und nach der Knochensubtraktion (BSI) in Bezug auf die Dignität.



Keine Kontrastunterschiede zwischen benignen und malignen Läsionen in Kontrolle und BSI; $n = 25$ Benigne und $n = 75$ Maligne; Kontrolle: $P = 0,39$, t -Test; BSI $P = 0,781$, Mann-Whitney U-Test.

5. Diskussion

Mehrere spezialisierte CAD-Software-Anwendungen sind in den letzten Jahren kommerziell verfügbar geworden, die der Beschleunigung, Standardisierung und Verbesserung der Detektion von pulmonalen Läsionen in Thoraxröntgenbild im Vergleich zur visuellen Auswertung dienen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Effizienz von CAD in der Detektion pulmonaler Läsionen zu analysieren und zu untersuchen, ob die CAD-Anwendung tatsächlich komplett oder partiell die visuelle Befundung durch erfahrene Radiologen ersetzen kann. Anhand unserer Ergebnisse zeigte die CAD-Analyse eine Sensitivität von 62% und eine Spezifität von 58%. Die FP-Rate betrug 0,88 / Bild und die FN-Rate 0,35 / Bild. In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Einfluss der CAD Bildbearbeitung bzw. der Knochensubtraktion (BSI) auf den objektiven Läsion-zu-Hintergrund-Kontrast belegt werden. Anhand der vorliegenden Ergebnisse scheint das BSI die diagnostische Genauigkeit unabhängig vom Läsion-zu-Hintergrund Kontrast zu verbessern. Dies kann am ehesten auf die verbesserte subjektive Wahrnehmung zurück zu führen sein, die durch die Mustervereinfachung nach Entfernung der Knochenartefakte bedingt ist.

In der Vergleichsstudie von Mezziane et al. betrug die CAD Stand-Alone Sensitivität je nach Softwareversion (OnGuard™ 3.0, OnGuard™ 4.0 und OnGuard™ 5.0) 63%, 63% und 59% bei einer FP-Rate von 3,3 FP / Bild, 2 FP / Bild und 2 FP / Bild (Mezziane et al. 2012). Bei Kligerman et al. ist eine Sensitivität von 49% bei einer FP-Rate von 1,8 FP / Bild bei OnGuard™ 5.1 nachgewiesen worden (Kligerman et al. 2013) .

In einer weiteren Studie, die verschiedene CAD-System-Versionen verglichen hat, betrug die Sensitivität der neuesten getesteten Version OnGuard™ 5.2 78% und die FP-Rate 0,9 / Bild (Novak et al. 2013). Für die gleiche Version von OnGuard™ 5.2 hat die Studie von Schalekamp et al. eine Sensitivität von 74% und eine FP-Rate von 1 / Bild ergeben (Schalekamp et al. 2014a). Die vorliegende Studie ergab eine Sensitivität, die eher mit den älteren Software Versionen korreliert, wobei die Sensitivität mit 0,88 / Bild weitgehend ähnlich zu den Studien mit dem identischen Software Version von OnGuard™ 5.2 ist.

Die Ergebnisse unterscheiden sich damit von Studien, die mit älteren Software-Versionen bzgl. der FP-Rate / Bild durchgeführt wurden. Dieser Unterschied ist zumindest teilweise auf die

Weiterentwicklung des Algorithmus zurückzuführen. Schwer zu erklären ist jedoch die unterschiedliche Sensitivität zwischen Studien, die mit der gleichen Software-Version durchgeführt wurden. Die CAD Sensitivität kann auch durch mehrere Parameter beeinflusst werden, wie z.B. kleinere Läsionen, technische Einflussfaktoren verschiedener Röntgensysteme, Lage, Form, Charakter der Läsion, umgebende Begleitdiagnosen (insbesondere Herzinsuffizienz). Bley et al. ermittelten eine Sensitivität von nur noch 39% bei nodulären Läsionen von 5 bis 15 mm berichtet (Bley et al. 2008).

Mehrere publizierte klinische Studien von verschiedenen Arbeitsgruppen zeigten, dass die Diagnosestellung bei malignen pulmonalen Läsionen im Thoraxröntgenbild mit Hilfe des CAD-Software signifikant verbessert wurde (van Beek, Edwin J R et al. 2008; Boo et al. 2011). Erfahrene Radiologen randomisierten Thoraxröntgenaufnahmen mit und ohne BSI und kamen in zwei voneinander unabhängigen Studien zu dem Ergebnis, dass BSI die radiologische Leistung um 4% bzw. 17% verbesserte.

Ähnliche Ergebnisse, die den diagnostischen Wert der BSI-Software zeigten, wurden für benigne Entitäten wie Lungenaspergillose und fokale Pneumonie nachgewiesen (Boo et al. 2012; Kligerman et al. 2013; Lee et al. 2012). In diesen Studien ist eine signifikante Verbesserung der Detektionssensitivität um 17% bzw. 4% durch die Anwendung des BSI berichtet worden. Eine weitere Studie analysierte den Wert der BSI bei der Erkennung von nodulären Bronchialkarzinomläsionen mit durchschnittlichem Durchmesser von 20 mm in Standard-Thoraxröntgenaufnahmen verglichen mit Dualenergie-Aufnahmen (Lee et al. 2012). Im Einklang mit früheren Ergebnissen, verbesserte die BSI die Detektionsrate von nodulären Läsionen in Standard-Röntgenaufnahmen um 10%. Eine Verbesserung der Detektionsrate um 18% konnte durch die Implementierung der Dualenergie-Subtraktion erreicht werden. Die Autoren kritisierten jedoch, dass die geringe Verbesserung der Detektionsrate in keiner Relation zu den zusätzlichen Geräteanforderungen und der Strahlungsbelastung der Dualenergie-Bildgebung stand (Lee et al. 2012). Insgesamt stimmten bisherige Studien überein, dass BSI die diagnostischen Detektionsraten verbessern kann. Die objektive Bildverbesserung nach BSI-Anwendung, im Sinne eines schärferen Läsion-zu-Hintergrund Kontrastes, ist jedoch in keiner der bisherigen Studien abschließend untersucht bzw. quantifiziert worden.

In einer weiteren Studie ergab die eigenständige Anwendung eines CAD-Systems mit zwei unterschiedlichen BSI-Algorithmen auf BSI-Thoraxröntgenaufnahmen eine Sensitivität von $< 80\%$ und eine Spezifität von $< 50\%$, unabhängig vom verwendeten BSI-Algorithmus. Daher wurde die Zuverlässigkeit der CAD-Software als Stand-Alone Standard der klinischen Diagnostik von den Autoren in Frage gestellt (Li et al. 2011b).

Da sich die Stand-Alone CAD-Anwendung als unzureichend bezüglich der Diagnosegenauigkeit erwiesen hat, ist in weiteren Studien darauf abgezielt worden, den Wert von CAD-Softwarepaketen als komplementäres diagnostisches Hilfsmittel zu evaluieren. Leistungsrelevante Parameter der CAD-Diagnose sind dabei nicht nur die Sensitivität und die Spezifität, sondern auch der damit verbundene Zeitaufwand in der klinischen Routine. Eine retrospektive Studie des OnGuard™ CAD-Software-Pakets (Riverain) ist initiiert worden, um die Frage nach dem potenziellen Mehrwert einer CAD-gestützten visuellen Auswertung von pulmonalen Läsionen im Vergleich zur rein visuellen Auswertung zu beantworten (Freedman et al. 2011). Zu diesem Zweck wurden 297 Thorax-Röntgenaufnahmen mit 81 FN-Diagnosen ohne und mit CAD-Unterstützung retrospektiv unabhängig voneinander geblindet befundet. Interessanterweise konnte dabei eine Erhöhung der Detektionssensitivität von 44% auf 50% durch die OnGuard™-Anwendung gezeigt werden. Diese Steigerung der Detektionsrate unterstützte den Mehrwert einer CAD-gestützten im Vergleich zu einer CAD-basierten Diagnostik (Freedman et al. 2011). Allerdings ist in dieser Studie nicht auf die damit verbundenen Zeitkosten eingegangen worden. In einer weiteren Studie derselben Arbeitsgruppe ist untersucht worden, ob die CAD-gestützte Detektion der pulmonalen Läsionen die BSI-basierte Diagnostik tatsächlich verbessern kann (Schalekamp et al. 2014a).

Durch die Anwendung von CAD konnte die Leistungsfähigkeit der Radiologen in der Detektion von pulmonalen Läsionen auf Thoraxröntgenaufnahmen von 73% auf 79% verbessert werden (Schalekamp et al. 2014a). Boo et al. haben im Einklang mit diesen Ergebnissen gezeigt, dass CAD die Detektionsrate von kleinen pulmonalen Läsionen durch weniger erfahrene Radiologen von 39% auf 45% erhöhen kann (Schalekamp et al. 2014b). Eine weitere Studie deutet darauf hin, dass das CAD-System dazu beitragen kann, die Leistung des Beobachters bei der Detektion von malignen pulmonalen Läsionen auf Thoraxröntgenaufnahmen zu verbessern. Die Sensitivitäten mit und ohne CAD betrugen dabei 87% vs. 84%, die FP / Fall mit und ohne CAD

0,19 vs. 0,17 (Li et al. 2012). Ähnliche Ergebnisse wurden von einer weiteren Arbeitsgruppe berichtet, wobei die CAD-gestützte Diagnose die Sensitivität von 64% auf 93% auf Kosten einer geringen Spezifitätsabnahme von 98% auf 96% erhöht hat, allerdings auch eine relevante Erhöhung der FP-Rate auf 2,7 FP / Fall verursachte (Li et al. 2011a).

Neben der CAD-Entwicklung und anschließender -Anwendung für Thoraxröntgenaufnahmen, sind in den letzten Jahren große Entwicklungsfortschritte in der CAD-Anwendung für CT-Scans erzielt worden. Insbesondere wird diskutiert, inwiefern die Low-Dose-CT als Screening-Instrument in der Diagnostik von Lungenkrebs eingeführt werden kann. Die National Lung Screening Trial in den Vereinigten Staaten hat eine 20% Reduktion der Sterblichkeitsrate bei Hochrisikopatienten durch die Screening-Untersuchung mit niedrig dosierter CT aufgezeigt (Al Mohammad et al. 2017). CAD könnte hier eine wichtige Rolle spielen. Bodelle et al. zeigte, dass die 70 kV niedrig-dosierte Thorax-CT, die nur einen Bruchteil der Strahlungsbelastung der Standardtechnik mit 100kV aufweist, für die CAD-basierte Detektion von nodulären Läsionen geeignet ist. Die CAD-Erkennungsrate betrug in dieser Studie 95% für die 70 kV niedrig-dosierte Thorax-CT und 93% für die 100 kV Standardtechnik- Thorax-CT (Bodelle et al. 2014). In einer Vergleichsstudie konnte gezeigt werden, dass 4 verschiedene CAD-Systeme bis zu 70% der Lungenkrebserkrankungen detektierten, die vom Radiologen nicht korrekt erkannt wurden. Auf der anderen Seite wurden ca. 20% der von Radiologen identifizierten Läsionen wiederum von CAD nicht erkannt. Das deutet darauf hin, dass CAD in Second-Read mode nützlich sein kann (Liang et al. 2016). Liu et al. haben ein neues CAD-System mit einer schnellen Segmentationsmethode getestet. Dabei wurde eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 95% erreicht (Liu et al. 2017). Die große Anzahl der Bilder der Schnittbilddiagnostik erschwert die Erkennung von kleinen nodulären Läsionen, was schließlich die Wertigkeit der CAD-assistierten Befundung unterstreicht. In einer weiteren Studie (Young et al. 2017) konnte eine geringe CAD-Sensitivitäts-Reduktion für größere noduläre Läsionen bei einer 50% Dosisreduktion im Rahmen des CT-Screenings für Lungenkrebs nachgewiesen werden. Die wesentlich höhere Sensitivität und Spezifität der CAD-Systeme in der CT-Diagnostik im Vergleich zu den CAD-Systemen für konventionelle Röntgenaufnahmen kann durch die Unterschiede zwischen dem Schnittbildverfahren vs. dem Summationsbild erklärt werden.

CAD eignet sich in der Umsetzung der generierten Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht für einen Stand-Alone Diagnosestandard. Eine kritische visuelle Auswertung der CAD Analyse durch einen Radiologen ist weiterhin unverzichtbar.

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, die im Vergleich mit ähnlich eingerichteten Studien berücksichtigt werden sollten. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, die den wichtigen Parameter des Zeitaufwands bzw. des Zeitmanagements nicht berücksichtigt hat. Es gab keine Möglichkeit der Modifikation des CAD-Algorithmus, um eine Interaktivität der Anwendung bzgl. Modifikation des BSI zu gewährleisten. Darüber hinaus war keine Interaktion der erfassten Daten mit dem Software Classifier möglich, der den für die Läsionserkennung trainierbaren Teil des Programms darstellt. Unterschiede zwischen dem „Training-“ und dem tatsächlichen Datensatz können die Effizienz der Anwendung signifikant beeinflussen. Zukünftige Studien sollten ergänzend den Einfluss morphometrischer bzw. anthropometrischer Faktoren, wie die zunehmende Adipositas, auf die Bildqualität untersuchen, um dementsprechend die Sensitivität der CAD-Systeme beispielsweise an den Body-Mass-Index und die Inspirationstiefe anzupassen und korrekt einzustellen.

6. Schlussfolgerung

Anhand der vorliegenden Ergebnisse erfüllt die verwandte CAD-Lösung mit einer Sensitivität von $< 80\%$, einer Spezifität von $< 50\%$ und einer FP-Rate $> 1/$ Bild nicht die Kriterien für einen Stand-Alone Diagnosestandard. Second-Reading mode hat sich bisher für den Nachweis von pulmonalen Läsionen trotz des vergleichsweise höheren Zeitaufwandes als vorteilhaft erwiesen. Es wäre wünschenswert, in weiteren prospektiven Studien – über die retrospektive CAD-Implementierung hinaus – die Kosten-Nutzen-Bewertung des Zeitaufwandes durch die Echtzeit-CAD-Implementierung in der klinischen Diagnostik zu analysieren.

Literatur- und Quellenverzeichnis

Aberle, Denise R.; Adams, Amanda M.; Berg, Christine D.; Black, William C.; Clapp, Jonathan D.; Fagerstrom, Richard M. et al. (2011): Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. In: *The New England journal of medicine* 365 (5), S. 395–409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.

Al Mohammad, B.; Brennan, P. C.; Mello-Thoms, C. (2017): A review of lung cancer screening and the role of computer-aided detection. In: *Clinical radiology* 72 (6), S. 433–442. DOI: 10.1016/j.crad.2017.01.002.

BfS - Röntgen - Röntgendiagnostik: Häufigkeit und Strahlenexposition. Online verfügbar unter <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/diagnostik/roentgen/haeufigkeit-exposition.html>, zuletzt geprüft am 23-Apr-17.

Bhargavan, Mythreyi (2008): Trends in the utilization of medical procedures that use ionizing radiation. In: *Health physics* 95 (5), S. 612–627. DOI: 10.1097/01.HP.0000327659.42618.c1.

Bley, Thorsten Alexander; Baumann, Tobias; Saueressig, Ulrich; Pache, Gregor; Treier, Markus; Schaefer, Oliver et al. (2008): Comparison of radiologist and CAD performance in the detection of CT-confirmed subtle pulmonary nodules on digital chest radiographs. In: *Investigative radiology* 43 (6), S. 343–348. DOI: 10.1097/RLI.0b013e318168f705.

Bodelle, Boris; Klement, Dorothée; Kerl, Josef Matthias; Lehnert, Thomas; Frellesen, Claudia; Bauer, Ralf et al. (2014): 70 kV computed tomography of the thorax. Valence for computer-assisted nodule evaluation and radiation dose - first clinical results. In: *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 55 (9), S. 1056–1062. DOI: 10.1177/0284185113513258.

Boo, Diederick W. de; Uffmann, Martin; Weber, Michael; Bipat, Shandra; Boorsma, Eelco F.; Scheerder, Maeke J. et al. (2011): Computer-aided detection of small pulmonary nodules in chest radiographs: an observer study. In: *Academic radiology* 18 (12), S. 1507–1514. DOI: 10.1016/j.acra.2011.08.008.

Boo, Diederick W. de; van Hoorn, Francois; van Schuppen, Joost; Schijf, Laura; Scheerder, Maeke J.; Freling, Nicole J. et al. (2012): Observer training for computer-aided detection of pulmonary nodules in chest radiography. In: *European radiology* 22 (8), S. 1659–1664. DOI: 10.1007/s00330-012-2412-7.

Chan, H. P.; Doi, K.; Galhotra, S.; Vyborny, C. J.; MacMahon, H.; Jokich, P. M. (1987): Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography. I. Automated detection of microcalcifications in mammography. In: *Medical physics* 14 (4), S. 538–548. DOI: 10.1118/1.596065.

Doi, Kunio (2007): Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential. In: *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society* 31 (4-5), S. 198–211. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2007.02.002.

Freedman, Matthew Thomas; Lo, Shih-Chung Benedict; Seibel, John C.; Bromley, Christina M. (2011): Lung nodules: improved detection with software that suppresses the rib and clavicle on chest radiographs. In: *Radiology* 260 (1), S. 265–273. DOI: 10.1148/radiol.11100153.

Fujita, H.; Doi, K.; Giger, M. L. (1985): Investigation of basic imaging properties in digital radiography. 6. MTFs of II-TV digital imaging systems. In: *Medical physics* 12 (6), S. 713–720. DOI: 10.1118/1.595653.

Giger, M. L.; Doi, K.; MacMahon, H. (1988): Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography. 3. Automated detection of nodules in peripheral lung fields. In: *Medical physics* 15 (2), S. 158–166. DOI: 10.1118/1.596247.

Gross-Fengels, W.; Miedeck, C.; Siemens, P.; Appel, R.; Muckner, K.; Finsterbusch, J.; Bonas, H. (2002): PACS. Vom Projekt zur Realität. Erfahrungsbericht über die vollständige Digitalisierung der Radiologischen Abteilung eines Schwerpunktkrankenhauses. In: *Der Radiologe* 42 (2), S. 119–124.

Hoffmann, K. R.; Doi, K.; Chen, S. H.; Chan, H. P. (1990): Automated tracking and computer reproduction of vessels in DSA images. In: *Investigative radiology* 25 (10), S. 1069–1075.

Kaatsch, Peter; Spix, Claudia; Katalinic, Alexander; Hentschel, Stefan; Luttmann, Sabine; Stegmaier, Christa et al. (2015): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2011/2012. 10., Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Gesundheitsberichterstattung für Deutschland).

Ketai, L.; Malby, M.; Jordan, K.; Meholic, A.; Locken, J. (2000): Small nodules detected on chest radiography. Does size predict calcification? In: *Chest* 118 (3), S. 610–614.

Kligerman, Seth; Cai, Ling; White, Charles S. (2013): The effect of computer-aided detection on radiologist performance in the detection of lung cancers previously missed on a chest radiograph. In: *Journal of thoracic imaging* 28 (4), S. 244–252. DOI: 10.1097/RTI.0b013e31826c29ec.

Kruger, R. P.; Townes, J. R.; Hall, D. L.; Dwyer, S. J. 3rd; LODWICK, G. S. (1972): Automated radiographic diagnosis via feature extraction and classification of cardiac size and shape descriptors. In: *IEEE transactions on bio-medical engineering* 19 (3), S. 174–186. DOI: 10.1109/TBME.1972.324115.

Latshang, T.; Lo Cascio, C.; Russi, E. (2012): Ist Lungenkrebs-Screening sinnvoll? In: *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique* 69 (7), S. 389–393. DOI: 10.1024/0040-5930/a000304.

Lee, Kyung Hee; Goo, Jin Mo; Park, Chang Min; Lee, Hyun Ju; Jin, Kwang Nam (2012): Computer-aided detection of malignant lung nodules on chest radiographs: effect on observers' performance. In: *Korean J Radiol* 13 (5), S. 564–571. DOI: 10.3348/kjr.2012.13.5.564.

Li, Feng; Engelmann, Roger; Pesce, Lorenzo; Armato, Samuel G.; Macmahon, Heber (2012): Improved detection of focal pneumonia by chest radiography with bone suppression imaging. In: *European radiology* 22 (12), S. 2729–2735. DOI: 10.1007/s00330-012-2550-y.

Li, Feng; Engelmann, Roger; Pesce, Lorenzo L.; Doi, Kunio; Metz, Charles E.; Macmahon, Heber (2011a): Small lung cancers: improved detection by use of bone suppression imaging--comparison with dual-energy subtraction chest radiography. In: *Radiology* 261 (3), S. 937–949. DOI: 10.1148/radiol.11110192.

Li, Feng; Hara, Takeshi; Shiraishi, Junji; Engelmann, Roger; Macmahon, Heber; Doi, Kunio (2011b): Improved detection of subtle lung nodules by use of chest radiographs with bone suppression imaging: receiver operating characteristic analysis with and without localization. In: *AJR. American journal of roentgenology* 196 (5), S. 41. DOI: 10.2214/AJR.10.4816.

Liang, Mingzhu; Tang, Wei; Xu, Dong Ming; Jirapatnakul, Artit C.; Reeves, Anthony P.; Henschke, Claudia I.; Yankelevitz, David (2016): Low-Dose CT Screening for Lung Cancer. Computer-aided Detection of Missed Lung Cancers. In: *Radiology* 281 (1), S. 279–288. DOI: 10.1148/radiol.2016150063.

Liu, Ji-Kui; Jiang, Hong-Yang; Gao, Meng-di; He, Chen-Guang; Wang, Yu; Wang, Pu et al. (2017): An Assisted Diagnosis System for Detection of Early Pulmonary Nodule in Computed Tomography Images. In: *Journal of medical systems* 41 (2), S. 30. DOI: 10.1007/s10916-016-0669-0.

Lodwick, G. S.; Keats, T. E.; Dorst, J. P. (1963): The Coding Of Roentgen Images For Computer Analysis As Applied To Lung Cancer. In: *Radiology* 81, S. 185–200. DOI: 10.1148/81.2.185.

- Macmahon, Heber; Naidich, David P.; Goo, Jin Mo; Lee, Kyung Soo; Leung, Ann N. C.; Mayo, John R. et al. (2017): Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images. From the Fleischner Society 2017. In: *Radiology* 284 (1), S. 228–243. DOI: 10.1148/radiol.2017161659.
- Malich, Ansgar; Schmidt, Sabine; Fischer, Dorothee R.; Facius, Mirjam; Kaiser, Werner A. (2009): The performance of computer-aided detection when analyzing prior mammograms of newly detected breast cancers with special focus on the time interval from initial imaging to detection. In: *European journal of radiology* 69 (3), S. 574–578. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.11.038.
- Meziane, Moulay; Mazzone, Peter; Novak, Eric; Lieber, Michael L.; Lababede, Omar; Phillips, Michael; Obuchowski, Nancy A. (2012): A comparison of four versions of a computer-aided detection system for pulmonary nodules on chest radiographs. In: *Journal of thoracic imaging* 27 (1), S. 58–64. DOI: 10.1097/RTI.0b013e3181f240bc.
- Monnier-Cholley, L.; Arrivé, L.; Porcel, A.; Shehata, K.; Dahan, H.; Urban, T. et al. (2001): Characteristics of missed lung cancer on chest radiographs: a French experience. In: *European radiology* 11 (4), S. 597–605. DOI: 10.1007/s003300000595.
- Morales, Sandra; Bernabeu-Sanz, Angela; López-Mir, Fernando; González, Pablo; Luna, Luis; Naranjo, Valery (2017): BRAIM. A computer-aided diagnosis system for neurodegenerative diseases and brain lesion monitoring from volumetric analyses. In: *Computer methods and programs in biomedicine* 145, S. 167–179. DOI: 10.1016/j.cmpb.2017.04.006.
- Nishio, Mizuho; Nagashima, Chihiro (2017): Computer-aided Diagnosis for Lung Cancer. Usefulness of Nodule Heterogeneity. In: *Academic radiology* 24 (3), S. 328–336. DOI: 10.1016/j.acra.2016.11.007.
- Novak, Ronald D.; Novak, Nicholas J.; Gilkeson, Robert; Mansoori, Bahar; Aandal, Gunhild E. (2013): A comparison of computer-aided detection (CAD) effectiveness in pulmonary nodule identification using different methods of bone suppression in chest radiographs. In: *Journal of digital imaging* 26 (4), S. 651–656. DOI: 10.1007/s10278-012-9565-4.
- Ost, David; Fein, Alan M.; Feinsilver, Steven H. (2003): Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. In: *The New England journal of medicine* 348 (25), S. 2535–2542. DOI: 10.1056/NEJMcp012290.
- Rampun, Andrik; Zheng, Ling; Malcolm, Paul; Tiddeman, Bernie; Zwiggelaar, Reyer (2016): Computer-aided detection of prostate cancer in T2-weighted MRI within the peripheral zone. In: *Physics in medicine and biology* 61 (13), S. 4796–4825. DOI: 10.1088/0031-9155/61/13/4796.
- Schalekamp, Steven; van Ginneken, Bram; Koedam, Emmeline; Snoeren, Miranda M.; Tiehuis, Audrey M.; Wittenberg, Rianne et al. (2014a): Computer-aided detection improves detection of pulmonary nodules in chest radiographs beyond the support by bone-suppressed images. In: *Radiology* 272 (1), S. 252–261. DOI: 10.1148/radiol.14131315.
- Schalekamp, Steven; van Ginneken, Bram; van den Berk, Inge A H; Hartmann, Ieneke J. C.; Snoeren, Miranda M.; Odink, Arlette E. et al. (2014b): Bone suppression increases the visibility of invasive pulmonary aspergillosis in chest radiographs. In: *PloS one* 9 (10), S. e108551. DOI: 10.1371/journal.pone.0108551.
- Teichgräber, U. K. M.; Gillessen, C.; Neumann, F. (2003): Methoden des Prozessmanagements in der Radiologie. In: *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 175 (12), S. 1627–1633. DOI: 10.1055/s-2003-45331.
- van Beek, Edwin J R; Mullan, Brian; Thompson, Brad (2008): Evaluation of a real-time interactive pulmonary nodule analysis system on chest digital radiographic images: a prospective study. In: *Academic radiology* 15 (5), S. 571–575. DOI: 10.1016/j.acra.2008.01.018.

Young, Stefano; Lo, Pechin; Kim, Grace; Brown, Matthew; Hoffman, John; Hsu, William et al. (2017): The effect of radiation dose reduction on computer-aided detection (CAD) performance in a low-dose lung cancer screening population. In: *Medical physics* 44 (4), S. 1337–1346. DOI: 10.1002/mp.12128.

7. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Professor Dr. med. habil. A. Malich, Herr Professor Dr. med. U. Teichgräber, Dr. I. E. Papageorgiou und S. Winzler.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Basel, 06.12.2017

Nikolaos Dellios